

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報(A)

昭54-144397

⑫Int. Cl.²

識別記号

⑬日本分類

庁内整理番号

⑭公開 昭和54年(1979)11月10日

C 07 D 471/04

A 61 K 31/505

ABF

16 E 612

16 E 623

//

ADZ

30 G 133.42

(C 07 D 471/04

C 07 D 221/00

C 07 D 239/00)

30 H 23

30 H 612

発明の数 1

審査請求 未請求

(全10 頁)

⑮窒素橋頭を有する化合物の新規な製法

⑯発明者 アーグネシユ・ホルヴァート
ハンガリー国1151ブダペスト・
モルジャ・ウツツア 4

⑰特 願 昭53-49383

⑱出 願 昭53(1978)4月27日

⑲発明者 イシュトヴァーン・ヘルメツ
ハンガリー国1056ブダペスト・
モルナール・ウツツア53
同 ゴルターン・メーサーロシユ
ハンガリー国1113ブダペスト・
チエドネキ・ウツツア 6

⑳出 願 人 キノイン・ジョージセル・エー
シユ・ヴェジエーセティ・テル
メーケク・ジャーラ・エルター
ハンガリー国ブダペストIVトー
・ウツツア 1-5

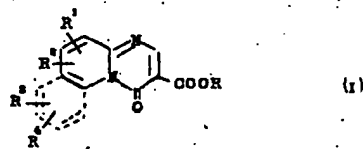
㉑代理人 弁理士 松井政広 外2名
最終頁に続く

1 発明の名称

窒素橋頭を有する化合物の新規な製法

2 特許請求の範囲

1. 窒素橋頭を有し、一般式 (I)



で表わされ、式中、

R が水素、ヒドロキシルの置換基を有してもよい炭素原子数1~10のアルキル、炭素原子数7~12のアラルキル、または炭素原子数3~7のシクロアルキル基であり；

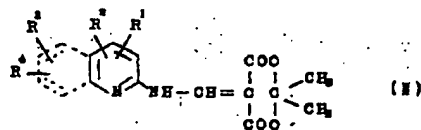
R' が水素、ハロゲン、炭素原子数1~6のアルキル、炭素原子数1~6のアルコキシ、炭素原子数2~6のアルケニルオキシ、炭素原子数2~6のアルキニルオキシ、炭素原子数7

~12のアラルコキシ、炭素原子数1~6のアルキルテオ、炭素原子数1~6のアルコキシカルボニル、シアノ、炭素原子数1~6のアシルオキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、またはヒドロキシル基であり；

R'' が水素、ハロゲン、または炭素原子数1~6のアルキル基であり；

点線は、あつてもよい - (OH=CH)₂ - 基であつて、かつ置換基 R' および R'' を有してもよく、その R' と R'' は同一でも異別でもよく、水素、ハロゲン、炭素原子数1~6のアルキル、炭素原子数1~6のアルコキシ、炭素原子数7~12のアラルコキシ、炭素原子数1~6のアルキルテオ、炭素原子数1~6のアルキルスルフィニル、炭素原子数1~6のアルキルスルホニル、炭素原子数1~6のアルコキシカルボニル基であり、R' と R'' がいつしよになつて2個の隣接する炭素原子に結合する炭素原子数1~2のアルキレンジオキシ基を形成してもよい化合物および酸または塩基と共に形成されるその塩の製法であつ

て、一般式 (I)



て表わされ、式中、 \bar{R} , \bar{R}' , 点線部、 \bar{R} および \bar{R}' が上に定義された通りであるイソプロピリデン・2-ヘキシルアミノメチレンマロナート。を酸性縮合剤の存在下で閉環させ、得られる反応混合物を一般式 (I)



て表わされ、式中の R が上に定義されたのと同じ意味をもつアルコールで分解し、所望ならは得られる一般式 (I) の化合物を一般式 (II) の化合物であつて、式中 R が異なつた意味をもつ他の化合物に転化させ、および/もしくは、得られる一般式 (I) の化合物を酸または塩基と共に形成されるその塩に転化させ、および/もしくは、一般式 (I) の化合物をその塩から遊離させることを

形成してもよい

化合物を使用する方法。

3. 特許請求の範囲オ/項およびオ3項のいずれかの方法であつて、閉環を50 ないし200℃、好ましくは90 ないし150℃ の温度で行なうことを含む方法。

4. 特許請求の範囲オ/項ないしオ3項のいずれかの方法であつて、該反応混合物を分解するために水を使用する方法。

5. 特許請求の範囲オ/項ないしオ4項のいずれかの方法であつて、該反応混合物を分解するために一般式 (II) のアルコールであつて、 R がヒドロキシルの置換基を有してもよい炭素原子数1~10 のアルキル、炭素原子数7~12 のアラルキル、炭素原子数3~7 のシクロアルキル基であるアルコールを使用する方法。

6. 特許請求の範囲オ/項ないしオ3項とオ5項のいずれかの方法であつて、該反応混合物を分解するためにメタノール、エタノール、ローブペノール、イソプロペノール、ローブメノール、

含む方法

2. 特許請求の範囲オ/項の方法であつて、出発化合物として一般式 (I) の化合物であつて、式中 \bar{R} が水素、ハロゲン、ヒドロキシル、炭素原子数1~6 のアルキル、炭素原子数1~6 のアルコキシ、炭素原子数2~4 のアルケニルオキシ、炭素原子数2~6 のアルキニルオキシ、炭素原子数1~6 のアルキルチオ、炭素原子数1~6 のアルコキシカルボニル、トリフルオロメチル基であり、

\bar{R}' が水素、ハロゲン、炭素原子数1~6 のアルコキシ基であり、該点線があつてもよい $-(O\bar{R}'=CH)-$ 一基であつて、かつ置換基 \bar{R} および \bar{R}' を有してもよく、その \bar{R} と \bar{R}' は同一でも異別でもよく、水素、炭素原子数1~6 のアルコキシ、炭素原子数1~6 のアルキルチオ、炭素原子数1~6 のアルキルスルフィニル、炭素原子数1~6 のアルキルスルホニル基であり、 \bar{R} と \bar{R}' がいつしよになつて2個の隣接する炭素原子に結合するメチレンジオキシ基を

ール、ベンジルアルコール、またはシクロヘキサノールを使用する方法。

7. 特許請求の範囲オ/項ないしオ6項のいずれかの方法であつて、得られる一般式 (I) で表わされ、式中 R がヒドロキシルの置換基を有してもよい炭素原子数1~10 のアルキル、炭素原子数7~12 のアラルキル、炭素原子数3~7 のシクロアルキル基である化合物を、一般式 (II) で表わされ、式中 R が水素である他の化合物へ、希釈された塩基、好ましくは5重量部の水酸化ナトリウム水溶液で行う加水分解とその後の酸性化によつて転化することを含む方法。

8. 特許請求の範囲オ/項ないしオ7項のいずれかの方法であつて、一般式 (I) で表わされ、式中 R が水素の化合物を、一般式 (II) で表わされ、式中 R がヒドロキシルの置換基を有してもよい炭素原子数1~10 のアルキル、炭素原子数7~12 のアラルキル、炭素原子数3~10 のシクロアルキル基である他の化合物へ、一般式 (I) で表わされ、式中 R が上記と同じ意味であるア

ルコールによる、好ましくは塩化水素ガスの存在下でのエステル化により転化することを含む方法。

9.特許請求の範囲外ノ項ないしオ8項のいずれかの方法であつて、一般式(II)の化合物を有機酸または無機酸と共に形成されるその非毒性取付加塩に転化することを含む方法。

10.特許請求の範囲外ノ項ないしオ9項のいずれかの方法であつて、酢酸、酢酸、クエン酸、サリチル酸、塩酸、臭化水素、過塩素酸、硫酸、またはリン酸を使用して一般式(II)の化合物の取付加塩を形成する方法。

11.医薬組成物であつて、活性成分として一般式(II)で表わされ、式中のR、R¹、R²、点線部、R³、およびR⁴が特許請求の範囲外ノ項で定義された通りである化合物を、なんらかの一般的な非毒性のその固体または液体担体と共に含む医薬組成物。

本発明の詳細な説明

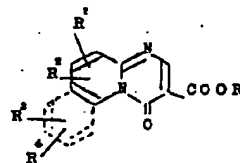
シカルボニル、シアノ、炭素原子数1～6のアシルオキシ、トリフルオロメチル、ニトロもしくはヒドロキシル基であり、

R¹が水素、ハロゲンもしくは炭素原子数1～6のアルキル基であり、

点線部はあつてもよい $-(OH=CH)_2-$ 基であつて、かつ置換基R³およびR⁴を有してもよく、そのR³とR⁴は同一でも異別でもよく水素、ハロゲン、炭素原子数1～6のアルキル、炭素原子数1～6のアルコキシ、炭素原子数7～12のアラルコキシ、炭素原子数1～6のアルキルチオ、炭素原子数1～6のアルキルスルフィニル、炭素原子数1～6のアルキルスルボニル、炭素原子数1～6のアルコキシカルボニル基であり、R³とR⁴がいつしよになつて2側の隣接する炭素原子に結合する炭素原子数1～2のアルキレンジオキシ基を形成していてもよいものであるもの、および酸または塩基とともに形成されるその塩の製法に関する。

既知の方法によれば、一般式Iの化合物であ

本発明は置換基を有する化合物の新規製法に関する。より具体的に言へば、本発明は一般式



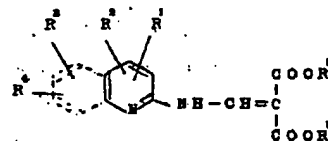
(I)

で表わされ、式中、

Rが水素、ヒドロキシルの置換基を有してもよい炭素原子数1～10のアルキル、炭素原子数7～12のアラルキル、もしくは炭素原子数3～7のシクロアルキル基であり、

R¹が水素、ハロゲン、炭素原子数1～6のアルキル、炭素原子数1～6のアルコキシ、炭素原子数2～6のアルケニルオキシ、炭素原子数2～6のアルキニルオキシ、炭素原子数7～12のアラルコキシ、炭素原子数1～6のアルキルチオ、炭素原子数1～6のアルコキ

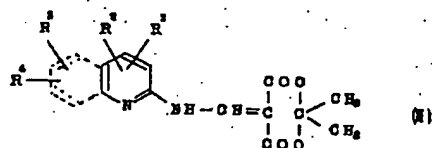
つて、Rが炭素原子数2～4のアルキル基であり、R¹、R²、点線部、R³およびR⁴が上記と同じであるものは一般式



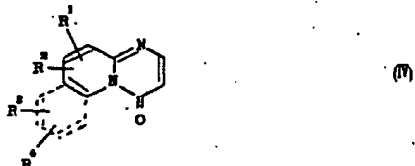
(II)

で表わされ、R¹、R²、点線部、R³およびR⁴が上記と同じ意味であり、Rが炭素原子数2～4のアルキル基である化合物を他の影響のもとにおいてか、あるいは適当な媒質中で閉環することによつて合成される。〔例えばJ.A.C.S. 70, 3348 (1948), J. Het. Chem. 10, 143 (1973), Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 22, 8/5 (1972), J. Org. Chem. 33, 3015 (1968), 米国特許明細書 3,072,485号、ハンガリー特許明細書 166,577号、ドイツ特許明細書 2,513,930号を見よ。〕

英国特許明細書 1,147,760号および米国特



で表わされ、 R^1, R^2 、点線部分、 R^3 および R^5 が上記の通りであるイソプロピリデン・2-ヘタリールミノメチレン・マロナートより出発して、250℃で閉環して、任意に一般式



で表わされ、 R^1, R^2 、点線部、 R^3 および R^5 が上記の通りである縮合環ピリド(1,3-6)ピリミジン誘導体が25~60%の収率で得られる。この反応は、「ジフィム」(“diphy”)即ちジフェニルとジフェニルエーテルの共融混合物中で行わ

れる。冷却するとエステルは結晶化して反応混合物から分別できる。

閉環は50ないし200℃、好ましくは100ないし150℃で遂行される。

反応混合物は、炭素原子数1~10の分枝もしくは直鎖の、場合によりヒドロキシ置換基を有する脂肪族アルコール、炭素原子数7~12のアラルカンオール、炭素原子数3~7のシクロアルカンオールまたは水で処理される。所望なれば、一般式(I)の化合物の塩酸塩から、相当する塩基が誘導され、およびもしくは、該塩が他の置付加塩に転化される。

一般式(II)の化合物であつて、Rが水素以外のものは、相当する一般式(I)の化合物であつてRが水素であるものに、酸またはアルカリによる加水分解によつて転化できる。一方、一般式(II)の化合物であつて、Rが水素であるものは、相当する一般式(I)の化合物であつてRがヒドロキシルの置換基を有してもよい炭素原子数1~10のアルキル、炭素原子数7~12のアラルキル、ま

れる。

本発明は一般式(I)によつて特徴づけられる縮合環系を有する化合物が、一般式(II)の2-ヘタリールミノメチレン・マロナートの閉環を酸性縮合剤の存在下に適当な温度で実施することによつて優秀な収率で得られるというおどろくべき発見に基づいている。予期を超える高収率は、本法においては脱カルボキシル化——それは従来法では常にかかる——が避けられるという事実による。(この目的のための既知法については英国特許明細書1,147,760号および米国特許明細書3,907,798号を参照のこと。)

酸性縮合剤は好ましくはポリリン酸、ポリリン酸エチルエステルおよびポリリン酸とオキシ塩化オーリンの混合物が使用される。

閉環後に得られる反応混合物が所望のアルコールと反応させられると、エステル化が起り、所望アルコールと形成された一般式(II)の化合物のエステルの塩酸塩が優れた収率で得られることが、見出されたことは驚くべきことである。

たは炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基であるものに、所望のアルコールと塩化水素ガスの混合物または所望のアルコールと硫酸の混合物により行なわれるエステル化により転化される。

一般式(II)の出発化合物は、英国特許明細書1,147,759号に記載された方法によつて、2-ヘタリールアミンとイソプロピリデンマロナートからオルトギ酸トリエチルエステルの存在下で調製される。2-ヘタリールアミンとして、好ましくは2-アミノピリジン誘導体と2-アミノキノリン誘導体を使用される。これらの化合物の好ましい代表例は、例えば、2-アミノメチルピリジン、2-アミノヘロピリジン、2-アミノアルコキシカルボニルピリジン、2-アミノアルコキシピリジン、2-アミノピリジン、2-アミノキノリン、2-アミノヘロキノリン、2-アミノアルコキシキノリン、2-アミノアルケニルオキシキノリン、2-アミノメチレンジオキシキノリンである。

一般式(II)の化合物は、鎮痛、抗炎症、抗動脈硬化活性を有する化合物の調製において有用な

中間体である。他方、それらの化合物は、単独または適当な不活性、非毒性の固体または液体担体または希釈剤と混合されて、抗菌性、抗真菌性、または抗アレルギー性活性を有する薬品として使用できる。

該化合物は、医薬的配合物の形に仕上げることができる。相応する酸付加塩および無機塩基で形成される塩も、医薬上の目的に使用できる。

酸付加塩として、好ましくは塩酸、臭化水素、硫酸、クエン酸、フマル酸などで形成される塩が使用できる。

一般式(1)に表わされ、式中のRが水素の化合物の有機塩基、例えばエタノールアミンのようなアミノアルコール、または好ましくはアルカリ金属、さらに好ましくはナトリウムを含有する無機塩基との塩も、有利に使用できる。

本発明は、本発明を限定するものでない以下の実施例により、さらに詳細に説明される。

実施例1

13.1gのイソプロピリデン[(6-メチル-1-ピリジ

ル)アミノメチレン]マロナートを、30.6gのオキソ塩化オーリンと4.0gのポリリン酸の混合物中で、135ないし140℃の温度の油浴で加熱する。加熱を塩化水素の発生が止むまで続け、次に80mlのエタノールを該反応混合物に添加する。得られた溶液を放冷し、一夜冷蔵庫の中に保持する。沈でんした結晶を濾別し、エタノールでおろす。

12.3g(91.6%)のエチル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート・ヒドロクロリドを得る。得られたヒドロクロリド塩から、相応する塩基を10重量%の炭酸ナトリウム溶液で遊離させ、次にエタノールから再結晶させる。エチル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラートを得る。(融点: 99ないし101℃)。

$C_{12}H_{12}N_4O_3$ としての分析:

計算値: C=62.10%, H=5.17%,

N=12.06%

実測値: C=62.08%, H=5.14%,

N=12.11%

実施例2

イソプロピリデン[(6-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物をイソプロパノールで分解する以外は実施例1に記載した手順に従って、イソプロピル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 120ないし121℃)を88%の収率で得る。

$C_{12}H_{12}N_4O_3$ としての分析:

計算値: C=63.41%, H=5.73%, N=11.38%

実測値: C=63.24%, H=5.69%, N=11.44%

実施例3

イソプロピリデン[(6-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にn-プロパノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、n-プロピル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 99ないし100℃)を得る。

$C_{12}H_{12}N_4O_3$ としての分析:

計算値: C=63.41%, H=5.73%, N=11.38%

実測値: C=63.28%, H=5.70%, N=11.42%

実施例3

1/行検済

~~イソプロピリデン[(6-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にn-プロパノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、n-プロピル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 99ないし100℃)を得る。~~

~~$C_{12}H_{12}N_4O_3$ としての分析:~~

~~計算値: C=63.41%, H=5.73%, N=11.38%~~

~~実測値: C=63.28%, H=5.70%, N=11.42%~~

実施例4

イソプロピリデン[(6-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にn-プロパノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、n-プロピル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン

-3-カルボキシラート(融点: 92℃)を得る。

$C_{10}H_{12}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=64.56%, H=6.19%, N=10.79%

実測値: C=64.76%, H=6.16%, N=10.80%

実施例 5

インプロピリデン(2-ピリジルアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、エチル・4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 111℃)を得る。

$C_{11}H_{10}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=50.55%, H=4.62%, N=12.84%

実測値: C=50.38%, H=4.58%, N=12.93%

実施例 6

インプロピリデン[(3-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、エチル・7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボ

キシラート(融点: 137℃)を得る。

$C_{12}H_{14}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=62.10%, H=5.17%, N=12.06%

実測値: C=62.18%, H=5.14%, N=12.01%

実施例 7

インプロピリデン[(6-エチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、エチル・6-エチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 89℃)を得る。

$C_{18}H_{20}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=63.41%, H=5.73%, N=11.38%

実測値: C=63.55%, H=5.74%, N=11.40%

実施例 10

インプロピリデン[(4,6-ジメチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載された手順に従い、エチル・6,8-ジメチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン

シラート(融点: 149℃)を得る。

$C_{14}H_{16}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=62.10%, H=5.17%, N=12.06%

実測値: C=62.24%, H=5.31%, N=12.11%

実施例 7

インプロピリデン[(4-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、エチル・8-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 173.5℃/173℃)を得る。

$C_{13}H_{14}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=62.10%, H=5.17%, N=12.06%

実測値: C=62.08%, H=5.24%, N=12.15%

実施例 8

インプロピリデン[(5-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、エチル・7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボ

-3-カルボキシラート(融点: 150℃)を得る。

$C_{12}H_{14}N_4O_6$ としての分析:

計算値: C=63.41%, H=5.73%, N=11.38%

実測値: C=63.39%, H=5.80%, N=11.45%

実施例 11

インプロピリデン[(5-クロロ-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、エチル・7-クロロ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(融点: 134℃)を得る。

$C_{11}H_{10}N_4O_6Cl$ としての分析:

計算値: C=52.29%, H=3.59%, N=11.09%, Cl=14.03%

実測値: C=52.41%, H=3.60%, N=11.12%, Cl=14.08%

実施例 12

インプロピリデン[(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、ジエチル・4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3,7-ジ

カルボキシラート(融点: 117℃)を得る。

$C_{12}H_{16}N_2O_6$ としての分析:

計算値: C=56.11%, H=5.07%, N=10.07%

実測値: C=55.02%, H=5.20%, N=10.12%

実施例 13

イソプロピリデン(2-キノリンアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物を分解するのにエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、エチル・1-オキソ-1H-ピリミド[1,3-a]キノリン-2-カルボキシラート(融点: 89ないし90℃)を得る。

$C_{20}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=67.16%, H=4.52%, N=10.46%

実測値: C=67.14%, H=4.49%, N=10.32%

実施例 14

イソプロピリデン[(6-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解にメタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、メチル・6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキ

シレート(融点: 137ないし139℃)を得る。

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=64.42%, H=4.73%, N=9.39%

実測値: C=64.60%, H=4.78%, N=9.36%

実施例 17

イソプロピリデン(2-キノリルアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物の分解にメタノールを使用する以外は、実施例1に記載された手順に従がい、メチル・1-オキソ-1H-ピリミド[1,3-a]キノリン-2-カルボキシラート(融点: 167ないし168℃)を得る。

$C_{20}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=66.14%, H=4.96%, N=11.02%

実測値: C=66.25%, H=4.89%, N=11.05%

実施例 18

イソプロピリデン(3-キノリルアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物の分解にn-プロパノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、n-プロピル・1-オキソ-1H-ピリミド[1,2-a]キノリン-2-カルボキシラート(融点: 81ないし82℃)を得る。

シラート(融点: 137ないし139℃)を得る。

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=60.55%, H=4.62%, N=12.84%

実測値: C=60.70%, H=4.65%, N=12.80%

実施例 15

イソプロピリデン[(6-メチル-2-ピリジル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解に水を使用し、該反応混合物のpH値を3ないし4に10重量%炭酸ナトリウム水溶液で調整し、次に沈殿する結晶を濾過、乾燥する以外は、実施例1に記載した手順に従い、188ないし190℃で分解する6-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,3-a]ピリミジン-3-カルボン酸を得る。

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=58.81%, H=3.95%, N=13.72%

実測値: C=58.75%, H=3.96%, N=13.68%

実施例 16

イソプロピリデン[(4-メトキシ-2-キノリル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物の分解

に使用する以外は、実施例1に記載した手順に従い、n-プロピル・1-オキソ-1H-ピリミド[1,2-a]キノリン-2-カルボキシラート(融点: 81ないし82℃)を得る。

$C_{20}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=68.08%, H=5.00%, N=9.93%

実測値: C=68.74%, H=4.98%, N=10.05%

実施例 19

イソプロピリデン(2-キノリルアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物の分解にイソプロパノールを使用する以外は、実施例1に記載された手順に従い、イソプロピル・1-オキソ-1H-ピリミジン[1,2-a]キノリン-2-カルボキシラート(融点: 166ないし167℃)を得る。

$C_{20}H_{16}N_4O_4$ としての分析:

計算値: C=68.08%, H=5.00%, N=9.93%

実測値: C=68.18%, H=5.06%, N=9.65%

実施例 20

イソプロピリデン(3-キノリルアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物を分解するため

ローブタノールを使用する以外は、実施例1に記載された手順に従がい、 α -ブチル- β -オキソ- γ -ヒドロキシド[1,2- α]キノリン-2-カルボキシラート(融点:76ないし77℃)を得る。

$C_{17}H_{15}N_2O_4$ としての分析:

計算値: C=68.91%, H=5.44%, N=9.43%

実測値: C=68.80%, H=5.41%, N=9.48%

実施例 21

インプロピリデン(2-キノリルアミノメチレン)マロナートから出発し、反応混合物を分解するためにベンジルアルコールを使用する以外は、実施例1に記載された手順に従がい、ベンジル- β -オキソ- γ -ヒドロキシド[1,2- α]キノリン-2-カルボキシラート(融点:113ないし114℃)を得る。

$C_{20}H_{15}N_2O_4$ としての分析:

計算値: C=72.72%, H=4.28%, N=8.51%

実測値: C=72.75%, H=4.22%, N=8.68%

実施例 22

インプロピリデン[(4-メトキシ-2-キノリル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物を

分解するために水を使用する以外は、実施例1に記載された手順に従がい、6-メトキシ- β -オキソ- γ -ヒドロキシド[1,2- α]キノリン-2-カルボキシラート(融点:120℃)を得る。

$C_{20}H_{15}N_2O_5$ としての分析:

計算値: C=62.22%, H=3.73%, N=10.37%

実測値: C=61.98%, H=3.75%, N=10.40%

実施例 23

インプロピリデン[(4-クロロ-2-キノリル)アミノメチレン]マロナートから出発し、反応混合物を分解するために水を使用する以外は、実施例1に記載された手順に従がい、エチル-6-クロロ- β -オキソ- γ -ヒドロキシド[1,2- α]キノリン-2-カルボキシラート(融点:179℃)を得る。

$C_{18}H_{13}N_2O_4Cl$ としての分析:

計算値: C=67.52%, H=3.66%, N=9.25%, Cl=11.71%

実測値: C=67.5%, H=3.6%, N=9.2%, Cl=11.7%

特許出願人 キノイン・ジョージセル・エー・エヌ・ヴェージュ・セティ・ゲルメーケ・ジャラ・エル・ター

代理人 弁理士 松井政広 (外2名)

第1頁の続き

②発明者 レレ・ヴァシユヴァーリ

ハンガリー国1122ブダペスト・
ゴールドマルク・カーロリュ・ウ
ツツア33

同 ガーボル・ナジイ

ハンガリー国1124ブダペスト・
テレシユ・ウツツア8/A
シヤードル・ヴィラーグ

同 ハンガリー国1088ブダペスト・
ラーコーツイ・ウツツア11

同 ペーテル・リトリ

ハンガリー国1066ブダペスト・
オー・ウツツア43

手続補正書

昭和54年4月19日

特許庁長官 熊谷 善二 殿:

1. 事件の表示

昭和53年特許願出049383号

2. 発明の名称 環状構造を有する化合物の新規な製法

3. 補正をする者

特許出願人

代理人

氏名(名称) キノイン・ジョージセル・エー・エヌ・ヴェージュ・セティ・ゲルメーケ・ジャラ・エル・ター

4. 代理人

住所 東京都港区西新橋2丁目15番17号
新橋レイナービル2階(〒105)
電話 (03) 502-2683~4

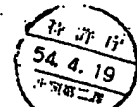
氏名 弁理士 7119 松井政広

5. 補正命令の日付 自発

6. 補正により増加する発明の数 なし

7. 補正の対象 明細書

8. 補正の内容 別紙



補正の内容

1. 明細書第28ページ、17行目と18行目の間に下記の実施例24～31を挿入する。

実施例24

イソプロピリデン〔(3-エトキシカルボニル-2-ピリジル)アミノメチレン〕マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、ジエチル・4-オキソ-4H-ピリド〔1,2-a〕ピリミジン-3,9-ジカルボキシラート（融点：106ないし108℃）を得る。

$C_{14}H_{14}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=57.93%，H=4.86%，N=9.66%

実測値：C=57.48%，H=4.86%，N=9.65%

実施例25

イソプロピリデン〔(3-エトキシカルボニル-2-ピリジル)アミノメチレン〕マロナートから出発し、反応混合物の分解にメタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、エチル・3-メトキシカルボニル-4-

トから出発し、反応混合物の分解にメタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、エチル・3-メトキシカルボニル-4-オキソ-4H-ピリド〔1,2-a〕ピリミジン-8-カルボキシラート（融点：148ないし150℃）を得る。

$C_{15}H_{15}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=56.72%，H=4.38%，N=10.14%

実測値：C=56.36%，H=4.38%，N=10.02%

実施例26

イソプロピリデン〔(5-エトキシカルボニル-2-ピリジル)アミノメチレン〕マロナートから出発し、反応混合物の分解にメタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、エチル・3-メトキシカルボニル-4-オキソ-4H-ピリド〔1,2-a〕ピリミジン-7-カルボキシラート（融点：153ないし154℃）を得る。

$C_{15}H_{15}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=56.72%，H=4.38%，N=10.14%

-オキソ-4H-ピリド〔1,2-a〕ピリミジン-9-カルボキシラート（融点：171ないし173℃）を得る。

$C_{15}H_{15}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=56.72%，H=4.38%，N=10.14%

実測値：C=56.97%，H=4.28%，N=10.09%

実施例26

イソプロピリデン〔(4-エトキシカルボニル-2-ピリジル)アミノメチレン〕マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、ジエチル・4-オキソ-4H-ピリド〔1,2-a〕ピリミジン-3,8-ジカルボキシラート（融点：132ないし134℃）を得る。

$C_{14}H_{14}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=57.93%，H=4.86%，N=9.66%

実測値：C=57.94%，H=4.89%，N=9.67%

実施例27

イソプロピリデン〔(4-エトキシカルボニル-2-ピリジル)アミノメチレン〕マロナート

実測値：C=56.25%，H=4.27%，N=9.98%

実施例29

イソプロピリデン〔(4-エトキシ-2-キノリル)アミノメチレン〕マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、エチル・6-エトキシ-1-オキソ-1H-ピリミド〔1,2-a〕キノリン-2-カルボキシラート（融点：145ないし146℃）を得る。

$C_{17}H_{18}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=65.38%，H=5.16%，N=8.97%

実測値：C=65.50%，H=5.29%，N=9.06%

実施例30

イソプロピリデン〔(4-ビベリジノ-2-キノリル)アミノメチレン〕マロナートから出発し、反応混合物の分解にエタノールを使用する以外は、実施例1に記載した手順に従がい、エチル・6-ビベリジノ-1-オキソ-1H-ピリミド〔1,2-a〕キノリン-2-カルボキシラート〔融点：223ないし224℃（塩酸塩、分解

)]を得る。

$C_{20}H_{22}N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=61.93%，H=5.72%，N=10.83%

実測値：C=62.11%，H=5.81%，N=10.90%

実施例31

水酸化ナトリウム 0.9 g を水 30 ml にとかした溶液にジエチル・4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3,8-ジカルボキシラート 2.9 g を加えて、30分間攪拌する。この溶液のpH値を10重量%塩酸溶液で5に調整する。得られた結晶を分別し、水洗し、乾燥する。2 g (85%) の4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3,8-ジカルボン酸（融点：270℃より高い）を得る。

$C_{10}H_8N_2O_8$ としての分析：

計算値：C=51.29%，H=2.58%，N=11.96%

実測値：C=51.07%，H=2.61%，N=12.04%

以 上